

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|  |           |   |  |
|--|-----------|---|--|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br><b>A61K 7/48, 31/195, 31/03, 31/415, 31/155</b> | <b>A1</b> | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/26711</b> | (43) Date de publication internationale: 6 septembre 1996 (06.09.96) |
|--|-----------|---|--|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00296  
(22) Date de dépôt international: 26 février 1996 (26.02.96)

(30) Données relatives à la priorité:  
95/02267 27 février 1995 (27.02.95) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL  
(FR/FR); 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (US seulement): GIACOMONI, Paolo  
(FR/FR); 7 bis, rue des Pommiers, F-91400 Orsay (FR).

(74) Mandataire: ANDRAL, Christophe; L'Oréal, 90, rue du Gal-  
Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MK,  
MX, NO, NZ, PL, RU, TR, UA, US, VN, brevet européen  
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.*

(54) Title: NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

(54) Titre: INHIBITEURS DE NO-SYNTHASE

(57) Abstract

The use of an effective amount of at least one nitric oxide synthase inhibitor in a cosmetic composition or for making a pharmaceutical composition is disclosed, said inhibitor or pharmaceutical composition being intended to reduce the skin irritant effect of topically applied cosmetic or pharmaceutical substances. A cosmetic or pharmaceutical composition containing an effective amount of at least one nitric oxide synthase inhibitor, and a cosmetic treatment method using said cosmetic composition, are also disclosed.

(57) Abrégé

La présente invention concerne une utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase dans une composition cosmétique ou pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, cet inhibiteur ou la composition pharmaceutique étant destiné à diminuer l'effet irritant cutané de produits utilisés topiquement dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique. Elle concerne également une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase et un procédé de traitement cosmétique mettant en œuvre la composition cosmétique selon l'invention.

IDS

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|-----------------------|
| AT | Arménie                   | GB | Royaume-Uni                                   | MW | Malawi                |
| AT | Autriche                  | GE | Géorgie                                       | MX | Mexique               |
| AU | Australie                 | GN | Guinée  | NE | Niger                 |
| BB | Barbade                   | GR | Grèce   | NL | Pays-Bas              |
| BE | Belgique                  | HU | Hongrie                                       | NO | Norvège               |
| BF | Burkina Faso              | IE | Irlande                                       | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BG | Bulgarie                  | IT | Italie  | PL | Pologne               |
| BJ | Bénin                     | JP | Japon   | PT | Portugal              |
| BR | Brésil                    | KE | Kenya   | RO | Roumanie              |
| BY | Bélarus                   | KG | Kirghizistan                                  | RU | Fédération de Russie  |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique<br>de Corée | SD | Soudan                |
| CF | République centrafricaine | KR | République de Corée                           | SE | Suède                 |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                    | SG | Singapour             |
| CH | Suisse                    | LI | Liechtenstein                                 | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                     | SK | Slovaquie             |
| CM | Cameroon                  | LR | Libéria                                       | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LT | Lituanie                                      | SZ | Swaziland             |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                    | TD | Tchad                 |
| CZ | République tchèque        | LV | Lettonie                                      | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco  | TJ | Tadjikistan           |
| DK | Danemark                  | MD | République de Moldova                         | TT | Trinité-et-Tobago     |
| EE | Estonie                   | MG | Madagascar                                    | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali  | UG | Ouganda               |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                      | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FR | France                    | MR | Mauritanie                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| GA | Gabon                     |    |   | VN | Viet Nam              |

## INHIBITEURS DE NO-SYNTHASE

5

La présente invention concerne une utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase dans une composition cosmétique ou pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, cet inhibiteur ou la composition pharmaceutique étant destiné à diminuer l'effet irritant cutané de produits utilisés topiquement dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

Elle concerne également une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase et un procédé de traitement cosmétique mettant en oeuvre la composition cosmétique selon l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, l'effet irritant cutané est une réponse de la peau se traduisant le plus souvent par des rougeurs, douleurs ou picotements, cette réponse étant engendrée par des produits chimiques d'origine naturelle ou synthétique appliqués de manière topique sur la peau. Cette irritation s'accompagne d'une altération de la fonction et/ou de la structure épithéliale, directement liée à l'effet du produit à caractère irritant.

Ainsi, les perturbations induites par un produit à caractère irritant sont suivies par une réponse plus ou moins intense de la peau visant à restaurer l'équilibre homéostatique rompu ou à réparer les dommages provoqués. Cette réponse peut être infraclinique, c'est à dire sans réaction inflammatoire évidente à l'oeil nu. Cependant, la réaction plus ou moins intense reste la réponse tissulaire la plus habituelle à l'agression d'un produit irritant et la plus gênante pour l'utilisateur de ce produit à caractère irritant.

Lorsque le produit à caractère irritant atteint la peau, il peut réagir avec certaines substances préexistantes dans les cellules et les tissus et/ou libérer des substances intracellulaires. Ces substances libérées peuvent à leur tour devenir actives sur d'autres cibles dans l'épithélium ou le derme. Ainsi, s'amorce la cascade des réactions qui, par le recrutement de cellules sanguines et les substances qu'elles libèrent, donnent naissance au processus irritant qui se caractérise principalement par une irritation de la peau. Ce processus se traduit notamment à des degrés divers, dépendant principalement de la qualité et/ou de la quantité du produit appliqué et/ou de l'utilisateur de ce produit, par des sensations dysesthésiques (échauffement, sensations de brûlures, d'angoisses ou prurit, sensations de picotements, de tiraillements,...), par des rougeurs et/ou par un oedème.

Ces produits à caractère irritant peuvent être utilisés dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, et plus particulièrement dermatologiques, bien entendu pour d'autres effets. Ainsi, ils sont généralement utilisés en tant

qu'agents actifs, tensioactifs, conservateurs, parfums, solvants ou propulseurs desdites compositions.

5 Mais du fait de leur caractère irritant, ces produits sont généralement utilisés en des doses très faibles. L'utilisation à faible quantité de ces produits peut alors s'avérer peu avantageuse par rapport à l'utilisation d'autres produits moins actifs, mais moins ou pas irritants et donc utilisés en plus grande quantité.

10 Par conséquent, il existe un besoin dans le domaine cosmétique et pharmaceutique de trouver un moyen permettant d'utiliser ces produits, sans que ces derniers présentent un caractère irritant reprochable par l'utilisateur.

Or, la Demanderesse a découvert que les inhibiteurs de NO-synthase permettent de limiter, voire de supprimer, le caractère irritant de ces produits.

15 Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase dans une composition cosmétique ou pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, cet inhibiteur ou la composition pharmaceutique étant destiné à diminuer l'effet irritant cutané de produits utilisés  
20 topiquement dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.

La composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant l'inhibiteur de NO-synthase peut comprendre ou non le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée.

25 Dans le cas où ces composés se trouvent dans la même composition, la présente invention concerne également une composition à usage topique, cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, une quantité efficace d'au  
30 moins un inhibiteur de NO-synthase et au moins un produit susceptible de provoquer une irritation cutanée.

La composition pharmaceutique est préférentiellement une composition dermatologique.

35 La présente invention concerne aussi un procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la composition cosmétique selon l'invention.

La quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase selon l'invention est  
40 une quantité suffisante d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour que l'effet irritant cutané diminue, voire disparaisse. Ainsi, cette quantité est variable en fonction de la quantité et de la nature du produit à caractère irritant appliqué. Cependant, à titre d'illustration, une composition selon l'invention peut comprendre au moins un inhibiteur de NO-synthase à une concentration  
45 pondérale comprise entre  $10^{-6}$  % et 10 % du poids total de la composition et préférentiellement entre  $10^{-4}$  % et 1 % du poids total de la composition.

Dans la composition selon l'invention, la quantité du produit susceptible de provoquer une irritation cutanée peut donc correspondre à une quantité suffisante pour provoquer une irritation cutanée s'il était utilisé seul (sans l'inhibiteur de NO-synthase).

5

De nombreux produits appliqués topiquement présentent un caractère irritant, spécialement pour les personnes (utilisateurs) à peaux facilement irritables.

10

Ainsi, même les produits qui sont considérés comme inertes dans une composition cosmétique ou pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, peuvent présenter un caractère irritant lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses, tels que notamment des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.

15

Aussi, des produits étant considérés comme des agents actifs dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques peuvent présenter un caractère irritant lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses, on peut parler d'effet secondaire irritant, tels que notamment certains  
20 filtres solaires, les  $\alpha$ -hydroxy-acides (glycolique, lactique, malique, citrique, tartrique, mandélique), les  $\beta$ -hydroxy-acides (acide salicylique et ses dérivés), les  $\alpha$ -céto-acides, les  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes (rétinol et ses esters, rétinol, acide rétinolique et ses dérivés, rétinoïdes, notamment ceux décrits dans les documents FR-A-2 570 377, EP-A-199 636, EP-A-325 540, EP-A-402 072), les anthralines  
25 (dioxyanthranol), les anthranoïdes (par exemple ceux décrits dans le document EP-A- 319028), les peroxydes (notamment le peroxyde de benzoyle), le minoxidil et ses dérivés, les sels de lithium, les antiprolifératifs, tels que le 5-fluorouracyle ou le méthotrexate, certaines vitamines, telles que la vitamine D et ses dérivés, la vitamine B9 et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires  
30 (paraphénylènediamine et ses dérivés, les aminophénols), les solutions alcooliques parfumantes (parfums, eaux de toilette, après rasage, déodorants), les agents antitranspirants (certains sels d'aluminium), les actifs dépilatoires ou de permanentes (thiols), les dépigmentants (hydroquinone), la capsaïcine, les actifs antipoux (pyréthrine), les agents détergents ioniques et non ioniques et des  
35 propigmentants (la dihydroxyacétone, les proralènes et les méthylangécilines).

Parmi ces produits à effet secondaire irritant, l'invention s'applique plus particulièrement aux rétinoïdes.

40

Parmi les rétinoïdes, on peut citer plus particulièrement l'acide rétinolique tout-trans, l'acide rétinolique 13-cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque vendu sous le nom Adapalène <sup>TM</sup> par la société Galderma, le Tazarotène <sup>TM</sup> v ndu par la société Allergan.

45

Parmi la vitamine D et ses dérivés, on peut citer plus particulièrement la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-

diOH vitamin D3 (tel qu le tacalcitol), la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH vitamine D2.

5 Parmi les dérivés de l'acide salicylique, on peut citer plus particulièrement l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique ou leurs esters.

Le monoxyde d'azote (NO) est enzymatiquement généré par la L-arginine, l'enzyme étant nommé la NO-synthase.

10 Les inhibiteurs de NO-synthase sont selon l'invention des produits qui permettent in situ sur l'homme d'inhiber partiellement, voire totalement, la synthèse de monoxyde d'azote (NO).

15 Cette enzyme existe sous deux formes, la forme constitutive et la forme inductible (Medecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845). Parmi les inhibiteurs, on préfère utiliser les inhibiteurs de NO-synthase constitutive, c'est à dire les inhibiteurs qui inhibent autant ou plus la NO-synthase constitutive que la NO-synthase inductible. Les tests pour identifier les inhibiteurs de NO-synthase constitutive ou inductible sont notamment décrits dans le brevet US 5132453.

20 Parmi ces inhibiteurs de NO-synthase constitutive, on préfère les inhibiteurs de NO-synthase endothéliale.

25 En effet, il semble, sans vouloir se lier à une quelconque théorie de l'invention, que la diminution de l'irritation observée dans la présente invention est due principalement à l'inhibition des NO-synthases constitutives, et plus particulièrement à l'inhibition de la NO-synthase des cellules endothéliales.

30 Ainsi, parmi ces inhibiteurs de la NO-synthase constitutive, on peut citer plus particulièrement la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NAME), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NNA), la N<sup>G</sup>-amino-L-arginine (NAA), la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA).

35 On utilise préférentiellement la NMMA, la NAME, la NNA et la ADMA.

Les inhibiteurs de la NO-synthase peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

40 Les inhibiteurs de la NO-synthase peuvent être utilisés autant à titre préventif qu'à titre curatif.

45 La présente invention présente notamment l'avantage de pouvoir augmenter la quantité d'agents actifs à caractère irritant dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques par rapport à la quantité normalement utilisée, en vue d'une efficacité de ces derniers améliorée. Ainsi, on peut utiliser les hydroxyacides jusqu'à 50 % du poids de la composition ou les rétinoïdes jusqu'à 5 %, sans aucune gêne pour l'utilisateur.

Le ou les inhibiteurs de NO-synthase peuvent être utilisés par voie entérale, parentérale ou topique.

5 Par voie topique, on préfère l'application directe sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

10 Un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable correspond généralement à un milieu compatible avec la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses. La composition comprenant l'inhibiteur de NO-synthase peut donc être appliquée sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute  
15 autre zone cutanée du corps (régions axillaires, sous-mammaires, plis du coude etc.).

Par voie topique, les compositions selon l'invention se présentent notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels anhydres ou lipophiles, d'émulsions de  
20 consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou d'émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.  
25 Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Par voie entérale, les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de  
30 nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée.

Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

35 Elles peuvent être également utilisées pour le cuir chevelu sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

40 Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

45 Ces compositions constituent notamment des mousses à raser, des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des



5 laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires ou mieux après solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage ou de désinfection, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes contenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur ou des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme celles citées précédemment.

10 Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

15 Les inhibiteurs de NO-synthase peuvent être aussi incorporés dans diverses compositions pour soins ou traitements capillaires, et notamment des shampooings éventuellement antiparasitaires, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, etc.

25 Les compositions de l'invention peuvent aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice ou un bain de bouche. Dans ce cas, les compositions peuvent contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

35 Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 30 % ou mieux de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

45 Lorsque la composition de l'invention est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les

conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras (acide stéarique), des cires (paraffine, carnauba, cire d'abeilles).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>R</sup> 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, ou encore l'éthylcellulose, le polyéthylène.

Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon et des extraits végétaux, notamment ceux d'Aloe Vera.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le réinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

On peut entre autres associer les inhibiteurs de NO-synthase à des agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que notamment les rétinoïdes, la vitamine D et ses dérivés, les estrogènes tels que l'estradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;

- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, l'crotamiton ou les pyréthrinoides ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels,
- 5 les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamine, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et
- 10 ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- 15 - les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les alpha-hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide citrique et de manière générale les acides de
- 20 fruits et les bêta-hydroxyacides comme l'acide salicylique et ses dérivés notamment alcoylés comme, l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- 25 - les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle.

30 Bien entendu, l'homme de l'art veille à choisir le ou les éventuels composés présents dans la composition selon l'invention de manière telle que les propriétés attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

35 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants, ces traitements étant particulièrement bien adaptés lorsque ces compositions comprennent des rétinoïdes :

40 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnées nodulokystiques, conglobata, les acnées séniles, les acnées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

45 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les k'ratodermies palmoplantair s, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

- 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,
- 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,
- 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,
- 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,
- 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,
- 8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,
- 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures,
- 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,
- 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,
- 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- 13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,
- 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,
- 15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

- 5 La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique, caractérisé par le fait qu'il met en oeuvre la composition cosmétique selon l'invention.

Préférentiellement, le procédé de traitement cosmétique consiste à appliquer sur  
10 la peau, sur le cuir chevelu, et/ou sur les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en oeuvre notamment en appliquant les compositions hygiéniques ou cosmétiques telles  
15 que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions après-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampooings ou encore application de dentifrice sur les gencives.

20 Dans le domaine cosmétique, les compositions selon l'invention conviennent, en fonction des agents actifs contenus dans cette composition, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre  
25 l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

30 On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

### 35 **EXEMPLE 1**

Cet exemple a pour but de mettre en évidence l'activité anti-irritante orale *in vivo* de l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine utilisé en curatif.

40 Le test utilisé pour évaluer cette activité est celui de l'œdème de l'oreille de souris (souche Balb/C) induit par application topique de l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen à 0,01% en poids. Selon ce modèle, la réponse à une application topique de l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen sur l'oreille  
45 se traduit par une augmentation de l'épaisseur de l'oreille qui devient maximale au bout de 5 jours après l'application. Cette augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris semble être due à une augmentation de l'épaisseur de

l'épiderme et à une apparition d'un oedème dermique. Cette réponse peut donc être facilement mesurée à l'aide d'un appareil, tel que l'oditest.

Le protocole opératoire exact est le suivant : 10 souris sont tout d'abord traitées avec le produit actif à caractère irritant, en procédant sur l'une de leur oreille à une application topique à un temps  $t=0$  avec 20  $\mu\text{l}$  d'une solution d'acétone comprenant 0,01% en poids d'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen. On fait absorber par voie orale à 5 (= groupe 2) des 10 souris ainsi traitées de l'ester méthylé de la  $\text{N}^{\text{G}}$ -nitro-L-arginine dans de l'eau de boisson à partir de  $t=0$  et ceci une fois par jour pendant 11 jours (concentration ester méthylé de la  $\text{N}^{\text{G}}$ -nitro-L-arginine de 1mg/ml, soit  $170 \pm 40$  mg/Kg par jour). Les 5 souris n'ayant pas absorbé l'ester méthylé de la  $\text{N}^{\text{G}}$ -nitro-L-arginine constituent le groupe 1. La réponse oedémateuse est quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille. Les résultats sont ensuite exprimés en % d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris par rapport à l'augmentation de l'épaisseur observée sur l'autre oreille qui n'avait été, quant à elle, traitée (dans les mêmes conditions que ci-dessus) que par une solution d'acétone sans actif (oreille témoin ou de référence).

Les résultats obtenus sont les suivants :  
Après 5 jours de traitement, l'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris est à son maximum (100 %) pour le groupe 1 et est à 70 % pour le groupe 2.

Les résultats ci-dessus mettent clairement en évidence une inhibition de 30 % de l'oedème de l'oreille pour les souris traitées par cet inhibiteur de NO-synthase.

De plus, aucun signe de toxicité n'a été observé et l'évolution pondérale n'a pas été modifiée chez les souris traitées par cet inhibiteur.

30

## **EXEMPLE 2**

Cet exemple a pour but de mettre en évidence l'activité anti-irritante topique *in vivo* de la  $\text{N}^{\text{G}}$ -diméthylarginine administrée en prévention.

35

Le test utilisé pour évaluer cette activité est le même que celui utilisé dans l'exemple 1.

Le protocole opératoire exact est le suivant : 5 souris sont tout d'abord traitées avec un gel comprenant comme seul agent actif de la  $\text{N}^{\text{G}}$ -diméthylarginine à 1% en poids, en procédant sur l'une de leur oreille à une application topique par jour pendant 4 jours. On n'observe pas d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille des souris ainsi traitées. Puis, on applique topiquement sur l'oreille de ces 5 souris traitées au préalable par la  $\text{N}^{\text{G}}$ -diméthylarginine (groupe A) et sur l'oreille de 5 souris non traitées (groupe B), à un temps  $t=0$ , 20  $\mu\text{l}$  d'une solution d'acétone comprenant de l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen à 0,01% en poids. La réponse oedémateuse est quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille. Les

résultats sont ensuite exprimés en % d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris par rapport à l'augmentation de l'épaisseur observée sur l'autre oreille qui n'avait été, quant à elle, traitée (dans les mêmes conditions que ci-dessus) que par une solution d'acétone sans actif (oreille et oedème témoin ou de référence).

5

En comparant les groupes A et B, les résultats obtenus sont les suivants :

La N<sup>G</sup>N<sup>G</sup>-diméthylarginine appliquée topiquement une fois par jour pendant 4 jours avant l'application du produit à caractère irritant (l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen) réduit de 24 % l'amplitude et de 50 % l'aire sous la courbe de la réponse induite par le produit à caractère irritant (la courbe correspondant à l'épaisseur de l'oreille en fonction des jours de lecture).

### 15 EXEMPLE 3

Cet exemple a pour but de mettre en évidence l'activité anti-irritante topique *in vivo* de la N<sup>G</sup>monométhyl-L-arginine (L-NMMA) utilisée à titre curatif.

20 Le test utilisé pour évaluer cette activité est le même que celui utilisé dans l'exemple 1.

Le protocole opératoire exact est le suivant : 10 souris sont tout d'abord traitées avec le produit actif à caractère irritant, en procédant sur l'une de leur oreille à une application topique à un temps t=0 avec 20 µl d'une solution d'acétone comprenant 0,01% en poids d'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen. On applique topiquement sur 5 (= groupe 2) des 10 souris ainsi traitées un gel comprenant la L-NMMA à 1% en poids 6 heures après l'application du produit à caractère irritant et ceci une fois par jour pendant 5 jours. Les 5 souris n'ayant pas été traitées par la L-NMMA constituent le groupe 1. La réponse oedémateuse est quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille. Les résultats sont ensuite exprimés en % d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris par rapport à l'augmentation de l'épaisseur observée sur l'autre oreille qui n'avait été, quant à elle, traitée (dans les mêmes conditions que ci-dessus) que par une solution d'acétone sans actif (oreille témoin ou de référence).

Les résultats obtenus sont les suivants :

Après 5 jours de traitement, l'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris est à son maximum (100 %) pour le groupe 1 et est à 72 % pour le groupe 2. Les résultats mettent donc en évidence une inhibition de 28 % de l'oedème de l'oreille pour les souris traitées par cet inhibiteur de NO-synthase.

La L-NMMA réduit de 51 % l'aire sous la courbe de la réponse induite par le produit à caractère irritant (la courbe correspondant à l'épaisseur de l'oreille en fonction d s jours de lecture).

Si l'on procède au même traitement en appliquant, à la place de la L-NMMA, de la bétaine à 1 % ou à 5% ou de la N<sup>G</sup>N<sup>G</sup>-diméthyl-L-arginine à 1 % (la diméthyl-L-arginine symétrique, dénommée SDMA), on observe une inhibition respectivement de 9, de 16 et de 7% de l'oedème de l'oreille pour les souris  
 5 traitées par ces produits qui ne sont pas des inhibiteurs de NO-synthase (voir notamment pour le SDMA : The Lancet, Vol.339 : 572-575). On observe également respectivement une réduction de 24, 13 et 27% de l'aire sous la  
 10 courbe de la réponse induite par le produit à caractère irritant (la courbe correspondant à l'épaisseur de l'oreille en fonction des jours de lecture).

#### EXEMPLE 4

On illustre ici des compositions conformes à l'invention se présentant sous la  
 15 forme d'une lotion, d'un gel et d'une crème à usage topique.

#### LOTION

|  | % en poids |
|--|------------|
| 20 Disodium EDTA                                   | 0,1        |
| Poloxamer 182                                      | 0,2        |
| Eau  | q.s.p. 100 |
| Ethoxydiglycol                                     | 5          |
| 25 N <sup>G</sup> N <sup>G</sup> -diméthylarginine | 1          |

#### GEL

|   | % en poids |
|---|------------|
| 30 Disodium EDTA                                | 0,1        |
| Poloxamer 182                                   | 0,2        |
| Eau   | q.s.p. 100 |
| 35 Sepigel 305 vendu par Seppic                 | 3          |
| Ethoxydiglycol                                  | 5          |
| N <sup>G</sup> N <sup>G</sup> -diméthylarginine | 1          |

#### CREME

|                              | % en poids |
|------------------------------|------------|
| 40 Disodium EDTA             | 0,1        |
| 45 Poloxamer 182             | 0,2        |
| Eau                          | q.s.p. 100 |
| Conservateurs                | 0,3        |
| Sepigel 305 vendu par Seppic | 3          |



|   |   |    |
|---|---|----|
|   | Huile de noyau d'abricot                                | 10 |
|   | Cyclométhicone  | 5  |
|   | Ethoxydiglycol  | 5  |
| 5 | Ester méthylé de<br>la N <sup>G</sup> -nitro-L-arginine | 1  |

CREMEémulsion huile dans eau

|    |  |                  |
|----|--|------------------|
| 10 |  | % en poids       |
|    | N <sup>G</sup> -monométhyl-L-arginine (NMMA)       | 10 <sup>-2</sup> |
|    | Stéarate de glycérol                               | 2,00             |
|    | Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI) | 1,00             |
|    | Acide stéarique                                    | 1,40             |
| 15 | Triéthanolamine                                    | 0,70             |
|    | Carbomer   | 0,40             |
|    | Fraction liquide du beurre de karité               | 12,00            |
|    | Perhydrosqualène                                   | 12,00            |
|    | Antioxydant  | 0,05             |
| 20 | Parfum   | 0,50             |
|    | Conservateur                                       | 0,30             |
|    | Eau  | 100              |
|    |  | qsp              |

25 LOTION

|    |  |          |
|----|--|----------|
|    | Adapalène <sup>TM</sup>                      | 0,010 g  |
|    | N <sup>G</sup> -monométhyl-L-arginine (NMMA) | 0,100g   |
|    | Polyéthylène glycol (PEG 400)                | 69,890 g |
| 30 | Ethanol à 95%                                | 30,000 g |

### REVENDEICATIONS

- 5 1- Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase dans une composition cosmétique ou pour la fabrication d'une composition pharmaceutique, cet inhibiteur ou la composition pharmaceutique étant destiné à diminuer l'effet irritant cutané de produits utilisés topiquement dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique.
- 10 2- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'on utilise au moins un inhibiteur de NO-synthase à une concentration pondérale comprise entre  $10^{-6}$  % et 10 % du poids total de la composition et préférentiellement entre  $10^{-4}$  % et 1 % du poids total de la composition.
- 15 3- Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le produit à caractère irritant appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses est un composé choisi parmi des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.
- 20 4- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que le produit à caractère irritant appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses est un composé choisi parmi certains filtres solaires, les  $\alpha$ -hydroxy-acides, les  $\beta$ -hydroxy-acides, tels que l'acide salicylique et ses dérivés, les  $\alpha$ -céto-acides, les  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil et ses dérivés, les sels de lithium, les antiprolifératifs, la vitamine D et ses dérivés, la vitamine B9 et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires, la capsaïcine, les solutions alcooliques parfumantes, les agents antitranspirants, les actifs dépilatoires ou de permanentes, les dépigmentants, les actifs antipoux, les détergents et les propigmentants.
- 25 5- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le produit à caractère irritant est choisi parmi les rétinoïdes.
- 30 6- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les rétinoïdes sont choisies parmi l'acide rétinoïque tout-trans, l'acide rétinoïque 13-cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque, le Tazarotène <sup>TM</sup>.
- 35 7- Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la vitamine D et ses dérivés sont choisis parmi la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-diOH vitamine D3 (telle que le tacalcitol), la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH vitamine D2.
- 40

- 8- Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que les dérivés de l'acide salicylique sont choisis parmi l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique ou leurs esters.
- 5 9- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont les inhibiteurs de NO-synthase constitutive.
- 10 10- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les inhibiteurs de NO-synthase constitutive sont les inhibiteurs de NO-synthase endothéliale.
- 15 11- Utilisation selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NAME), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NNA), la N<sup>G</sup>-amino-L-arginine (NAA), la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA).
- 20 12- Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi l'ester méthyle de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine, la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine et la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA).
- 25 13- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont utilisés seuls ou en mélange.
- 30 14- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé par voie topique.
- 35 15- Composition à usage topique, cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase et au moins un produit susceptible de provoquer une irritation cutanée.
- 40 16- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est une composition dermatologique.
- 45 17- Composition selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un inhibiteur de NO-synthase à une concentration pondérale comprise entre 10<sup>-6</sup> % et 10 % du poids total de la composition et préférentiellement entre 10<sup>-4</sup> % et 1 % du poids total de la composition.
- 18- Composition selon l'une des revendications 15 à 17, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.

19- Composition selon l'une des revendications 15 à 18, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi des filtres solaires, les  $\alpha$ -hydroxy-acides, les  $\beta$ -hydroxy-acides, tels que l'acide salicylique et ses dérivés, les  $\alpha$ -céto-acides, les  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil et ses dérivés, les sels de lithium, les antiprolifératifs, la vitamine D et ses dérivés, la vitamine B9 et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires, la capsaïcine, les solutions alcooliques parfumantes, les agents antitranspirants, les actifs dépilatoires ou de permanentes, les dépigmentants, les actifs antipoux, les détergents et les propigmentants.

20- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi les rétinoïdes.

21- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les rétinoïdes sont choisies parmi l'acide rétinoïque tout-trans, l'acide rétinoïque 13-cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque, le Tazarotène <sup>TM</sup>.

22- Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que la vitamine D et ses dérivés sont choisis parmi la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-diOH vitamine D3, tel que le tacalcitol, la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH vitamine D2.

23- Composition selon la revendication 19, caractérisée en ce que les dérivés de l'acide salicylique sont choisis parmi l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique ou leurs dérivés.

24- Composition selon l'une des revendications 15 à 23, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont les inhibiteurs de NO-synthase constitutive.

25- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les inhibiteurs de NO-synthase constitutive sont les inhibiteurs de NO-synthase endothéliale.

26- Composition selon l'une des revendications 24 ou 25, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NAME), la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine (NNA), la N<sup>G</sup>-amino-L-arginine (NAA), la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, d' nommée ADMA).

27- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi l'ester méthyle de la N<sup>G</sup>-nitro-L-

arginine, la N<sup>G</sup>.N<sup>G</sup>-diméthyl-arginine, la N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine et la N<sup>G</sup>-monométhyl-L-arginine (NMMA).

5 28- Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 27, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont utilisés seuls ou en mélange.

29- Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 28, caractérisée en ce qu'elle est formulée de façon à être appliquée sur la peau, sur le cuir chevelu et/ou sur les muqueuses.

10

30- Procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la composition cosmétique selon l'une des revendications 15 à 29.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No  
PCT/FR 96/00296

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 6    A61K7/48    A61K31/195    A61K31/03    A61K31/415    A61K31/155   |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 6    A61K  |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |  |  |
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| A  | EP,A,0 413 528 (YU ET AL.) 20 February 1991<br>see claims 1-6,16-24<br>---   | 1-30   |
| A  | EP,A,0 630 649 (ZENECA LIMITED) 28 December 1994<br>see the whole document<br>---  | 1-30   |
| A  | GB,A,2 263 111 (SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 14 July 1993<br>* tableaux pages 15,16,17,18 *<br>---                             | 1-30   |
| A  | EP,A,0 096 521 (PROCTER & GAMBLE) 21 December 1983<br>see page 1, line 10 - line 25; claim 1;<br>examples 1,3,5<br>---<br><div style="text-align: right;">-/--</div> | 1-30   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>  |  |  |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div> |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">17 May 1996</div>   |  | Date of mailing of the international search report<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">29.05.96</div> |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+ 31-70) 340-3016   |  | Authorized officer<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">Fischer, J.P.</div>                            |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No  
PCT/FR 96/00296

| C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| Category  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A,P   | <p>DATABASE WPI<br/>Week 9546<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>AN 95-355173<br/>XP002003281<br/>&amp; JP,A,07 242 542 (NONOGAWA SHOJI KK) , 19<br/>September 1995<br/>see abstract</p> | 1-30                  |
| A,P   | <p>WO,A,95 13805 (DUKE UNIVERSITY MEDICAL<br/>CENTER) 26 May 1995<br/>see the whole document</p>   | 1-30                  |
| A   | <p>WO,A,93 24126 (CORNELLRESEARCH FOUNDATION<br/>) 9 December 1993<br/>see the whole document</p>  | 1-30                  |
| A   | <p>EP,A,0 366 990 (A NATTERMANN &amp; CIE GMBH) 9<br/>May 1990<br/>see the whole document</p>  | 1-30                  |
| A   | <p>EP,A,0 249 736 (A. NATTERMANN &amp; CIE GMBH)<br/>23 December 1987<br/>see the whole document</p>   | 1-30                  |
| A,P   | <p>WO,A,95 24884 (HANDELMAN) 21 September<br/>1995<br/>see the whole document</p>  | 1-30                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/FR 96/00296

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-10, 13-25, 28-30  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
The expression "nitric oxide synthase inhibitor" is not a definition of a chemical compound but describes a property possessed by many compounds.  
The search has therefore been restricted essentially to the examples and the claimed compounds which possess that property.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6:4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 96/00296

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |          |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| EP-A-413528                               | 20-02-91            | US-A-                      | 5091171             | 25-02-92 |
|   |                     | AT-T-                      | 130187              | 15-12-95 |
|   |                     | AU-B-                      | 3311095             | 15-02-96 |
|   |                     | AU-B-                      | 660917              | 13-07-95 |
|   |                     | AU-B-                      | 5913990             | 21-02-91 |
|   |                     | CA-A-                      | 2019273             | 15-02-91 |
|   |                     | DE-D-                      | 69023574            | 21-12-95 |
|   |                     | DE-T-                      | 69023574            | 28-03-96 |
|   |                     | EP-A-                      | 0671162             | 13-09-95 |
|   |                     | US-A-                      | 5385938             | 31-01-95 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-630649                               | 28-12-94            | CA-A-                      | 2124912             | 15-12-94 |
|   |                     | JP-A-                      | 7002698             | 06-01-95 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| GB-A-2263111                              | 14-07-93            | AT-A-                      | 256092              | 15-10-95 |
|   |                     | AU-B-                      | 664399              | 16-11-95 |
|   |                     | AU-B-                      | 3049892             | 08-07-93 |
|   |                     | BE-A-                      | 1006227             | 14-06-94 |
|   |                     | CA-A-                      | 2085555             | 05-07-93 |
|   |                     | CH-A-                      | 685629              | 31-08-95 |
|   |                     | DE-A-                      | 4244539             | 08-07-93 |
|   |                     | ES-A-                      | 2052452             | 01-07-94 |
|   |                     | FR-A-                      | 2685869             | 09-07-93 |
|   |                     | FR-A-                      | 2685916             | 09-07-93 |
|   |                     | GR-B-                      | 1001443             | 30-12-93 |
|   |                     | HK-A-                      | 22296               | 16-02-96 |
|   |                     | IT-B-                      | 1256761             | 15-12-95 |
|   |                     | JP-A-                      | 5286916             | 02-11-93 |
|   |                     | LU-A-                      | 88208               | 15-04-93 |
|   |                     | NL-A-                      | 9300001             | 02-08-93 |
|   |                     | NZ-A-                      | 245499              | 26-07-95 |
|   |                     | PT-A-                      | 101165              | 28-02-94 |
|   |                     | SE-A-                      | 9203825             | 05-07-93 |
|   |                     | US-A-                      | 5360925             | 01-11-94 |
|   |                     | US-A-                      | 5480999             | 02-01-96 |
|   |                     | ZA-A-                      | 9210080             | 02-08-93 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-96521                                | 21-12-83            | US-A-                      | 4631064             | 23-12-86 |
|   |                     | US-A-                      | 4618344             | 21-10-86 |
|   |                     | CA-A-                      | 1208563             | 29-07-86 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int onal Application No

PCT/FR 96/00296

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-96521                                |                     | CA-A- 1211715              | 23-09-86            |
| WO-A-9513805                              | 26-05-95            | AU-B- 1209995              | 06-06-95            |
| WO-A-9324126                              | 09-12-93            | US-A- 5281627              | 25-01-94            |
|   |                     | EP-A- 0649303              | 26-04-95            |
|   |                     | JP-T- 7507306              | 10-08-95            |
|   |                     | US-A- 5453441              | 26-09-95            |
| EP-A-366990                               | 09-05-90            | DE-A- 3836892              | 03-05-90            |
|   |                     | CA-A- 2001325              | 29-04-90            |
|   |                     | ES-T- 2052859              | 16-07-94            |
|   |                     | FI-B- 94835                | 31-07-95            |
|   |                     | IE-B- 63152                | 22-03-95            |
|   |                     | JP-A- 2250876              | 08-10-90            |
|   |                     | JP-B- 8032629              | 29-03-96            |
|   |                     | PT-B- 92142                | 30-06-95            |
|   |                     | US-A- 5288734              | 22-02-94            |
| EP-A-249736                               | 23-12-87            | DE-A- 3620674              | 23-12-87            |
|   |                     | JP-A- 63005022             | 11-01-88            |
|   |                     | US-A- 4784994              | 15-11-88            |
| WO-A-9524884                              | 21-09-95            | US-A- 5468476              | 21-11-95            |
|   |                     | AU-B- 1984395              | 03-10-95            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No  
PCT/FR 96/00296

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>CIB 6    A61K7/48    A61K31/195    A61K31/03    A61K31/415    A61K31/155  |   |  |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  |   |  |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>CIB 6    A61K   |   |  |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche  |   |  |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>  |   |  |
| Catégorie *  | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées                                    |
| A  | EP,A,0 413 528 (YU ET AL.) 20 Février 1991<br>voir revendications 1-6,16-24<br>---  | 1-30   |
| A  | EP,A,0 630 649 (ZENECA LIMITED) 28<br>Décembre 1994<br>voir le document en entier<br>---  | 1-30   |
| A  | GB,A,2 263 111 (SOCIETE DE CONSEILS DE<br>RECHERCHES ET D'APPLICATIONS<br>SCIENTIFIQUES) 14 Juillet 1993<br>* tableaux pages 15,16,17,18 *<br>--- | 1-30   |
| A  | EP,A,0 096 521 (PROCTER & GAMBLE) 21<br>Décembre 1983<br>voir page 1, ligne 10 - ligne 25;<br>revendication 1; exemples 1,3,5<br>---<br>-/-       | 1-30   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>  |   |  |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |   |  |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  |   | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale |
| 17 Mai 1996  |   | 29. 05. 96   |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  |   | Fonctionnaire autorisé   |
| Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+ 31-70) 340-3016   |   | Fischer, J.P.  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de Internationale No  
PCT/FR 96/00296

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie *                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| A,P   | <p>DATABASE WPI<br/>Week 9546<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>AN 95-355173<br/>XP002003281<br/>&amp; JP,A,07 242 542 (NONOGAWA SHOJI KK) , 19<br/>Septembre 1995<br/>voir abrégé</p> | 1-30                          |
| A,P   | <p>---<br/>WO,A,95 13805 (DUKE UNIVERSITY MEDICAL<br/>CENTER) 26 Mai 1995<br/>voir le document en entier</p>  | 1-30                          |
| A   | <p>---<br/>WO,A,93 24126 (CORNELLRESEARCH FOUNDATION<br/>) 9 Décembre 1993<br/>voir le document en entier</p>   | 1-30                          |
| A   | <p>---<br/>EP,A,0 366 990 (A NATTERMANN &amp;CIE GMBH) 9<br/>Mai 1990<br/>voir le document en entier</p>  | 1-30                          |
| A   | <p>---<br/>EP,A,0 249 736 (A. NATTERMANN &amp; CIE GMBH)<br/>23 Décembre 1987<br/>voir le document en entier</p>  | 1-30                          |
| A,P   | <p>---<br/>WO,A,95 24884 (HANDELMAN) 21 Septembre<br/>1995<br/>voir le document en entier<br/>-----</p>   | 1-30                          |

**Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point I de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n° se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 1-10, 13-25, 28-30 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
Le terme "inhibiteur de NO-synthase" n'est pas une définition propre d'un composé chimique mais est une propriété que possèdent de nombreux composés. La recherche a donc essentiellement porté sur les exemples et les composés revendiqués possédant cette propriété.
3. ☐ Les revendications n° sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. de Internationale No

PCT/FR 96/00296

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-413528                                     | 20-02-91               | US-A- 5091171                           | 25-02-92               |
|   |                        | AT-T- 130187                            | 15-12-95               |
|   |                        | AU-B- 3311095                           | 15-02-96               |
|   |                        | AU-B- 660917                            | 13-07-95               |
|   |                        | AU-B- 5913990                           | 21-02-91               |
|   |                        | CA-A- 2019273                           | 15-02-91               |
|   |                        | DE-D- 69023574                          | 21-12-95               |
|   |                        | DE-T- 69023574                          | 28-03-96               |
|   |                        | EP-A- 0671162                           | 13-09-95               |
|   |                        | US-A- 5385938                           | 31-01-95               |
| -----   |                        |   |                        |
| EP-A-630649                                     | 28-12-94               | CA-A- 2124912                           | 15-12-94               |
|   |                        | JP-A- 7002698                           | 06-01-95               |
| -----   |                        |   |                        |
| GB-A-2263111                                    | 14-07-93               | AT-A- 256092                            | 15-10-95               |
|   |                        | AU-B- 664399                            | 16-11-95               |
|   |                        | AU-B- 3049892                           | 08-07-93               |
|   |                        | BE-A- 1006227                           | 14-06-94               |
|   |                        | CA-A- 2085555                           | 05-07-93               |
|   |                        | CH-A- 685629                            | 31-08-95               |
|   |                        | DE-A- 4244539                           | 08-07-93               |
|   |                        | ES-A- 2052452                           | 01-07-94               |
|   |                        | FR-A- 2685869                           | 09-07-93               |
|   |                        | FR-A- 2685916                           | 09-07-93               |
|   |                        | GR-B- 1001443                           | 30-12-93               |
|   |                        | HK-A- 22296                             | 16-02-96               |
|   |                        | IT-B- 1256761                           | 15-12-95               |
|   |                        | JP-A- 5286916                           | 02-11-93               |
|   |                        | LU-A- 88208                             | 15-04-93               |
|   |                        | NL-A- 9300001                           | 02-08-93               |
|   |                        | NZ-A- 245499                            | 26-07-95               |
|   |                        | PT-A- 101165                            | 28-02-94               |
|   |                        | SE-A- 9203825                           | 05-07-93               |
|   |                        | US-A- 5360925                           | 01-11-94               |
|   |                        | US-A- 5480999                           | 02-01-96               |
|   |                        | ZA-A- 9210080                           | 02-08-93               |
| -----   |                        |   |                        |
| EP-A-96521                                      | 21-12-83               | US-A- 4631064                           | 23-12-86               |
|   |                        | US-A- 4618344                           | 21-10-86               |
|   |                        | CA-A- 1208563                           | 29-07-86               |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. de Internationale No  
PCT/FR 96/00296

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-96521                                      |                        | CA-A- 1211715                           | 23-09-86               |
| WO-A-9513805                                    | 26-05-95               | AU-B- 1209995                           | 06-06-95               |
| WO-A-9324126                                    | 09-12-93               | US-A- 5281627                           | 25-01-94               |
|   |                        | EP-A- 0649303                           | 26-04-95               |
|   |                        | JP-T- 7507306                           | 10-08-95               |
|   |                        | US-A- 5453441                           | 26-09-95               |
| EP-A-366990                                     | 09-05-90               | DE-A- 3836892                           | 03-05-90               |
|   |                        | CA-A- 2001325                           | 29-04-90               |
|   |                        | ES-T- 2052859                           | 16-07-94               |
|   |                        | FI-B- 94835                             | 31-07-95               |
|   |                        | IE-B- 63152                             | 22-03-95               |
|   |                        | JP-A- 2250876                           | 08-10-90               |
|   |                        | JP-B- 8032629                           | 29-03-96               |
|   |                        | PT-B- 92142                             | 30-06-95               |
|   |                        | US-A- 5288734                           | 22-02-94               |
| EP-A-249736                                     | 23-12-87               | DE-A- 3620674                           | 23-12-87               |
|   |                        | JP-A- 63005022                          | 11-01-88               |
|   |                        | US-A- 4784994                           | 15-11-88               |
| WO-A-9524884                                    | 21-09-95               | US-A- 5468476                           | 21-11-95               |
|   |                        | AU-B- 1984395                           | 03-10-95               |